

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-189243

⑮ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑯ 公開 昭和61年(1986)8月22日

C 07 C 43/164
A 61 K 31/075
31/10

A E J

7419-4H

7330-4C ※審査請求 未請求 発明の数 6 (全 23 頁)

⑰ 発明の名称 アルケン、アルキンおよびシクロアルキレン誘導体、その製法およびこれを含むアンドロゲン依存性症候群の治療用医薬組成物

⑱ 特 願 昭61-32069

⑲ 出 願 昭61(1986)2月18日

優先権主張 ⑳ 1985年2月18日㉑ イギリス(GB)㉒ 8504093

⑳ 発 明 者 レスリー・リチャー イギリス国チェシャー・マクレスフィールド・アルスウォード・ヒューズ 58

㉑ 発 明 者 ハワード・タツカー イギリス国チェシャー・マクレスフィールド・レイナウ・ミラーズ・メドウ 35

㉒ 出 願 人 インベリアル・ケミカル・イングストリーズ・ビーエルシー イギリス国ロンドン市エス・ダブリュー1・ミルバンク・インベリアル・ケミカル・ハウス(番地なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 矢野 敏雄
最終頁に続く

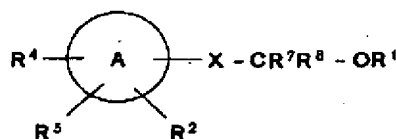
明 細 書

1 発明の名称

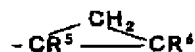
アルケン、アルキンおよびシクロアルキレン誘導体、その製法およびこれを含むアンドロゲン依存性症候群の治療用医薬組成物

2 特許請求の範囲

1. 式:



[式中Xは式 $-\text{CR}^3=\text{CR}^4-$ を有し、
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ または



環Aがフェニル、ナフチルまたは複素環式基であり;

R¹が水素、各々8までの炭素原子を有するアルキルまたはアルカノイルまたは10までの炭素原子を有するアロイルであり;

R², R³およびR⁴は同じかまたは異なつていてよく、各々8までの炭素原子を有するハロゲン、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルテオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、環Aがフェニルまたはナフチルである場合、R², R³およびR⁴の少なくとも1つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々8までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり;

R⁵およびR⁶は同じかまたは異なつていてよく、各々水素、8までの炭素原子を有するハロゲンまたはアルキルであり;

R⁷は8までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲンアルキルであり;

R⁸は式 $-\text{Y}-\text{Q}-\text{R}^9$ を有し、

その際Yは各々8までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり;

Qは-O-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

R⁹はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、ジアニジン、ウレイドおよびカルバモイル；

各々8までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲンアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイ

(3)

直鎖アルキルであり、これはクロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセチル、アセトアミド、ウレイド、ジメチルアミノ、ジメチルカルバモイル、フェニル、フルオロフェニル、メチルチオフェニル、メチルスルホニルフェニル、ナフチル、メトキシフェノキシ、フェニルチオ、メチルチオフェニルチオ、メチルスルホニルフェニルチオ、ベンゾイル、チノイル、フリル、ピリジル、ピラジニル、メチルチアゾールおよび1,4-ベンゾジオキサニルから選択された置換基1種または2種を有するか；またはこのような置換基1種およびまた3つのフッ素置換基を末端炭素原子に有するか；またはエチレンジオキシまたはトリメチレン-1,3-ジオキシ置換基を有するか；または末端炭素原子に3つのフッ素置換基を有する、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 環Aが3,4-ジクロロフェニル、3-ク

(5)

クリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリルカルボニル；および双方の酸素原子がR⁹の同じ炭素原子に結合されている、2~4の炭素原子のアルキレンジオキシ

から選択された置換基1種または数種を有する、8までの炭素原子を有するアルキルである]の化合物。

2. Xがトランス-配置で-CR⁵=CR⁶-であり、環Aがフェニルであり、同じかまたは異なる、R², R³およびR⁴の1つまたは2つがフルオロ、クロロ、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、その他のR², R³およびR⁴が水素であり、R¹, R⁵およびR⁶が全て水素であり、

R⁷がトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、クロロメチルまたはジクロロメチル；

Qが-S-、-SO-または-SO₂であり、

Yが-CH₂-およびR⁹が4までの炭素原子の

(4)

ロロ-4-シアノフェニル、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルまたは4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルおよびR⁷がトリフルオロメチルである、特許請求の範囲第2項記載の化合物。

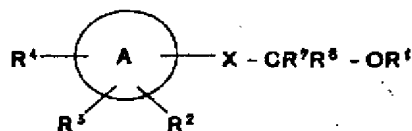
4. 化合物1-(3-メトキシプロピルチオ)-、1-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-[3,3-(トリメチレン-1,3-ジオキシ)-プロピルチオ]-、1-(2-フリルメチルチオ)-、1-(3-オキシプロピルチオ)-または1-(3,3-エチレンジオキシプロピルチオ)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-トリフルオロメチルプロト-トランス-3-エン-2-オールである、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5. 化合物1-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2,3-ジメトキシプロピ

(6)

ルチオ)-、1-ベンジルチオ-、1-(3-
-フエニルプロピルチオ)-、1-m-フル
オロベンジルチオ-、1-p-フルオロベン
ジルチオ-、1-(3-p-メトキシフエニ
ルプロピルチオ)-、1-(2-カルバモイ
ルエチルチオ)-、1-(2-N,N-ジメ
チルカルバモイルエチルチオ)-、1-(ピ
リド-3-イルメチルチオ)-、1-(2-
メチルチアゾール-4-イルメチルチオ)-、
1-(3-フエノキシプロピルチオ)-、1-
-(4-オキソ-4-フエニルブチルチオ)-
、1-[4-オキソ-4-(チエン-2-
イル)ブチルチオ]-、1-(3-ヒドロキ
シ-3-フエニルプロピルチオ)-、1-(
3-p-フルオロフエニル-3-ヒドロキシ
プロピルチオ)-、1-(3-ヒドロキシ-
3-p-メチルチオフエニルプロピルチオ)-
、1-(3-ヒドロキシ-3-p-メチル
スルホニルフエニルプロピルチオ)-または1-
-(3-ヒドロキシ-3-p-メトキシフエ

(7)



〔式中Xは式 $-CR^8=CR^6-$ を有し、
環Aがフエニル、ナフテルまたは複素環式基
であり；

R¹がヒドロキシであり；

R²、R³およびR⁴は同じかまたは異なつてい
よく、各々6までの炭素原子を有するハロゲ
ノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチ
ル、およびアルキルチオ、アルキルスルフィ
ニルおよびアルキルスルホニルから選択され
た電子求引性置換基であるか、環Aがフエニ
ルまたはナフテルである場合、R²、R³およ
びR⁴の少なくとも1つが電子求引性置換基で
あるという条件で、水素または各々6までの
炭素原子を有するアルキル、アルコキシまた
はジアルキルアミノであり；

R⁵およびR⁶は同じかまたは異なつていよ

(9)

ニルプロピルチオ)-4-(4-シアノ-3-
-トリフルオロ-メチルフエニル)-2-トリ
フルオロメチルブト-トランス-3-エン
-2-オールである、特許請求の範囲第1項
記載の化合物。

8. 化合物1-(2-カルバモイルエチルチオ
)-、1-(p-メチルスルホニルベンジル
チオ)-または1-(3-メトキシプロピル
チオ)-4-(3-クロロ-4-シアノフエ
ニル)-2-トリフルオロメチルブト-ト
ランス-3-エン-2-オールである、特許請
求の範囲第1項記載の化合物。

7. 1-(3-メチルスルホニルプロピルスル
ホニル)-4-(3,4-ジクロロフエニル)
)-2-トリフルオロメチルブト-トランス
-3-エン-2-オールである、特許請求の
範囲第1項記載の化合物。

8. 式：

(8)

く、各々水素、6までの炭素原子を有するハ
ロゲノまたはアルキルであり；

R⁷は6までの炭素原子を有するアルキルまた
はハロゲノアルキルであり；

R⁸は式 $-Y-Q-R^9$ を有し、

その際Yは各々6までの炭素原子を有する直
鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニ
レンであり；

Qは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で
あり；

R⁹はハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、
ヒドロキシイミノ、グアニジノ、ウレイドお
よびカルバモイル；

各々6までの炭素原子を有するアルコキシ、
アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルス
ルフィニル、アルキルスルホニル、アルキル
カルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノ
イル、ハロゲノアルカノイル、アルカノイル
アミノおよびアルキルスルホンアミド；

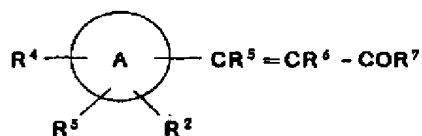
各々12までの炭素原子を有するアルコキシ

アルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリアル、アリアルオキシ、アリアルチオ、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、アリアルオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリルカルボニル；および双方の炭素原子がR⁹の同じ炭素原子に結合されている、2～4の炭素原子のアルケレンジオキシ

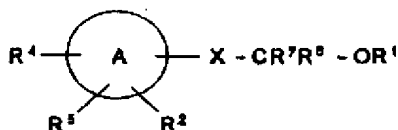
から選択された置換基1種または数種を有する、8までの炭素原子を有するアルキルであるJの化合物の製法において、式：



01

各、R²、R³、R⁴の1種または数種およびR⁹中の置換基1つがアルキルチオ、アリアルチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、Qが-S-である、相当する化合物の酸化により製造することを特徴とする、アルケンの製法。

9. 式：



〔式中Xは式 -CR⁵=CR⁶- を有し、環Aがフェニル、ナフチルまたは複素環式基であり；

R¹がヒドロキシであり；

R²、R³およびR⁴は同じかまたは異なつてよく、各々8までの炭素原子を有するハロゲン、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、環Aがフェ

03

〔式中A、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は前記のものを表わす〕の化合物を式R⁸-M、式中R⁸は前記のものを表わし、Mは金属の基である、の有機金属化合物と反応させ、その後

(I) R⁹がアミノ置換基を有する化合物をアシル化して、R⁹がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する、相当する化合物を生じ；

(II) R⁹がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物を還元して、R⁹がヒドロキシアルキルである相当する化合物にし；

(III) R²、R³、R⁴の1種または数種およびR⁹中の置換基がアルキル-スルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、R⁹中の置換基がアリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるかまたはQが-SO-または-SO₂-である化合物を、各

02

ニルまたはナフチルである場合、R²、R³およびR⁴の少なくとも1つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々8までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R⁵およびR⁶は同じかまたは異なつてよく、各々水素、8までの炭素原子を有するハロゲンまたはアルキルであり；

R⁷は8までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲンアルキルであり；

R⁸は式-Y-Q-R⁹を有し、

その際Yは-CH₂-であり；

Qは-O-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

R⁹はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、ジアニジノ、クレイドおよびカルバモイル；

各々8までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキル

04

カルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲンアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリアル、アリアルオキシ、アリアルチオ、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、アリアルオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリルカルボニル；および双方の炭素原子がR⁹の同じ炭素原子に結合されている、2～4の炭素原子のアルキレンジオキシ

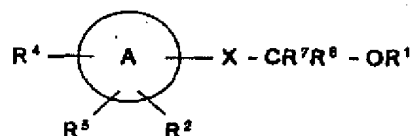
から選択された置換基1種または数種を有する、6までの炭素原子を有するアルキルである]の化合物の製造において、式：

05

ロキシアルキルである相当する化合物にし；

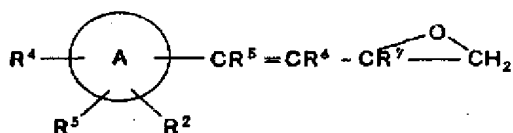
(iii) R², R³, R⁴の1種または数種およびR⁹中の置換基がアルキル-スルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、R⁹中の置換基がアリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるかまたはQが-SO-または-SO₂-である化合物を、各々、R², R³, R⁴の1種または数種およびR⁹中の置換基1つがアルキルチオ、アリアルチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、Qが-S-である、相当する化合物の酸化により製造することを特徴とする、アルケンの製法。

10. 式：

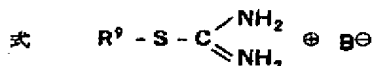


〔式中Xは式 $-\text{CR}^5-\text{CH}_2-\text{CR}^6-$ を有し、環Aがフェニル、ナフチルまたは複素環式基

07



〔式中A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶およびR⁷は前記のものを表わす〕のエポキシドを、式R⁹-Q-H〔式中R⁹およびQは前記のものを表わす〕の化合物とまたはQが-S-である場合、



〔式中B[⊖]は陰イオンである〕の相当するイソチオウロニウム塩と反応させ、その後

(i) R⁹がアミノ置換基を有する化合物をアシル化して、R⁹がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する、相当する化合物を生じ；

(ii) R⁹がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物を還元して、R⁹がヒド

08

であり；

R¹が水素、各々6までの炭素原子を有するアルキルまたはアルカノイルまたは10までの炭素原子を有するアロイルであり；

R², R³およびR⁴は同じかまたは異なつてよく、各々6までの炭素原子を有するハロゲン、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、環Aがフェニルまたはナフチルである場合、R², R³およびR⁴の少なくとも1つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々6までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R⁵およびR⁶は同じかまたは異なつてよく、各々水素、6までの炭素原子を有するハロゲンまたはアルキルであり；

R⁷は6までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲンアルキルであり；

09

R^9 は式 $-Y-Q-R^9$ を有し、

その際 Y は各々 8 までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；

Q は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり；

R^9 はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、グアニジノ、ウレイドおよびカルバモイル；

各々 8 までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲンアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

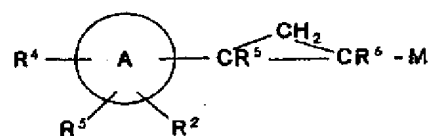
各々 12 までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々 10 までの炭素原子を有するアリアル、アリアルオキシ、アリアルチオ、アリアルス

ルフィニル、アリアルスルホニル、アリアルオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリルカルボニル；および双方の酸素原子が R^9 の同じ炭素原子に結合されている、2 ～ 4 の炭素原子のアルキレンジオキシ

から選択された置換基 1 種または数種を有する、8 までの炭素原子を有するアルキルである] の化合物の製法において、式



〔式中 A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および M は前記のものを表わす〕の化合物を式：



09

〔式中 R^7 および R^8 は前記のものを表わす〕の化合物と反応させ、その後

(I) R^9 がアミノ置換基を有する化合物をアシル化して、 R^9 がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する、相当する化合物を生じ；

(II) R^9 がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物を還元して、 R^9 がヒドロキシアルキルである相当する化合物にし；

(III) R^1 がアルキルである化合物を、 R^1 が水素である相当する化合物のアルキル化により製造し、

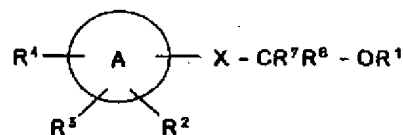
(IV) R^1 がアルカノイルまたはアロイルである化合物を、 R^1 が水素である相当する化合物のアシル化により製造し；または

(V) R^2 、 R^3 、 R^4 の 1 種または数種および R^9 中の置換基がアルキル・スルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、 R^9 中の置換基がアリアルスルフィニル、アリアルスルホニ

00

ル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるかまたは Q が $-SO-$ または $-SO_2-$ である化合物を、各々、 R^2 、 R^3 、 R^4 の 1 種または数種および R^9 中の置換基 1 つがアルキルチオ、アリアルチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、 Q が $-S-$ である、相当する化合物の酸化により製造することを特徴とする、シクロアルキレンの製法。

11. 式：



〔式中 X は式 $-C \equiv C-$ を有し、

環 A がフェニル、ナフチルまたは複素環式基であり；

R^1 が水素、各々 8 までの炭素原子を有するアルキルまたはアルカノイルまたは 10 までの炭素原子を有するアロイルであり；

01

02

R^2 , R^3 および R^4 は同じかまたは異なつてよく、各々8までの炭素原子を有するハロゲン、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるが、環Aがフェニルまたはナフテルである場合、 R^2 , R^3 および R^4 の少なくとも1つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々8までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R^5 および R^6 は同じかまたは異なつてよく、各々水素、8までの炭素原子を有するハロゲンまたはアルキルであり；

R^7 は8までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲンアルキルであり；

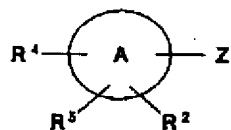
R^8 は式 $-Y-Q-R^9$ を有し、

その際Yは各々8までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケレンまたはアルケニレンであり；

23

クリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリルカルボニル；および双方の炭素原子が R^9 の同じ炭素原子に結合されている、2～4の炭素原子のアルケレンジオキシ

から選択された置換基1種または数種を有する8までの炭素原子を有するアルキルである)の化合物の製法において、式：



〔式中A, R^1 , R^2 , R^3 および R^4 は前記のものを表わし、Zは置換可能な基である〕の化合物を式：



〔式中 R^1 , R^7 および R^8 は前記のものを表わす〕の化合物と反応させて、その後Xが $-C \equiv C-$ である化合物を、Xが $-CH=CH-$ であ

Qは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり；

R^9 はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、グアニジノ、ウレイドおよびカルバモイル；

各々8までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲンアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリアル、アリアルオキシ、アリアルチオ、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、アリアルオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイ

24

る相当する化合物に還元し；

その後

(I) R^9 がアミノ置換基を有する化合物をアシル化して、 R^9 がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する、相当する化合物を生じ；

(II) R^9 がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物を還元して、 R^9 がヒドロキシアルキルである相当する化合物にし；

(III) R^1 がアルキルである化合物を、 R^1 が水素である相当する化合物のアルキル化により製造し、

(IV) R^1 がアルカノイルまたはアロイルである化合物を、 R^1 が水素である相当する化合物のアシル化により製造し；または

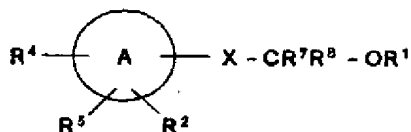
(V) R^2 , R^3 , R^4 の1種または数種および R^9 中の置換基がアルキル-スルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、 R^9 中の置換基がアリアルスルフィニル、アリアルスルホニ

25

26

ル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるかまたはQが-SO-または-SO₂-である化合物を、各々、R²、R³、R⁴の1種または数種およびR⁹中の置換基1つがアルキルチオ、アリールチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、Qが-S-である、相当する化合物の酸化により製造することを特徴とする、アルキンの製法。

12. 式：



(式中Xは式 $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$ を有し、
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ または
 $-\text{CR}^5-\text{CH}_2-\text{CR}^6$)

環Aがフェニル、ナフテルまたは複素環式基であり；

R¹が水素、各々6までの炭素原子を有するア

(11)

ルまたは分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；

Qは-O-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

R⁹はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、ジアニジノ、クレイドおよびカルバモイル；

各々6までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲンアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ルキルまたはアルカノイルまたは10までの炭素原子を有するアロイルであり；

R²、R³およびR⁴は同じかまたは異なつてよく、各々6までの炭素原子を有するハロゲン、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、環Aがフェニルまたはナフテルである場合、R²、R³およびR⁴の少なくとも1つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々6までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R⁵およびR⁶は同じかまたは異なつてよく、各々水素、6までの炭素原子を有するハロゲンまたはアルキルであり；

R⁷は6までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲンアルキルであり；

R⁸は式-Y-Q-R⁹を有し、

その際Yは各々6までの炭素原子を有する直

(12)

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリルカルボニル；および双方の炭素原子がR⁹の同じ炭素原子に結合されている、2~4の炭素原子のアルケレンジオキシ

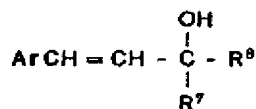
から選択された置換基1種または数種を有する、6までの炭素原子を有するアルキルである1の化合物を薬学的に認容性の希釈剤または担体との組合せで含有することを特徴とする、アンドロゲン依存性症候群の治療用医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は抗アンドロゲン特性を有する新規アルケン、アルキンまたはシクロアルケン誘導体、その製法およびこれを含むアンドロゲン依存性疾患群の治療用医薬組成物に関する。従来の技術

一般式



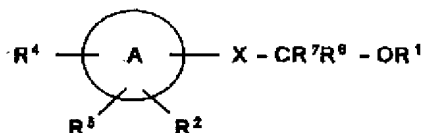
〔式中Arは電子求引性置換基1種または数種を有するフェニル基である〕の種々の4-フリールプト-3-エン-2-オールは種々の目的のために公知である。たとえば植物生長剤または殺真菌剤として、式中R⁷が1-ナフチルおよびR⁸がイミダゾール-1-イルメチルまたは1,2,4-トリアゾール-1-イルメチルであるような化合物がヨーロッパ特許第40345号および同第52424号明細書および他の関連明細書から公知である。R⁷およびR⁸が双方ともメチルである場合、Arが3-ニトロフェニルである化合物が米国特許第4139561号明細書から公知であり、Arが4-クロロフェニルである化合物が“シンテシス(synthesis)”、1980年、第815~816ページから公知であり、双方の場合化合物は化学中間体として使

60

号および同第40932号明細書および特公昭52-128329号公報から公知である。

発明を達成するための手段

本発明により式：



〔式中Xは $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$ 、
 $-\text{C}=\text{C}-$ または
 $-\text{CR}^5-\overset{\text{CH}_2}{\text{---}}-\text{CR}^6-$ 、

環Aはフェニル、ナフチルまたは複素環式基であり；

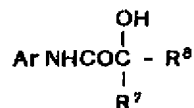
R¹は水素、各々6までの炭素原子を有するアルキルまたはアルカノイルまたは10までの炭素原子を有するアロイルであり；

R²、R³およびR⁴は同じかまたは異なっていてよく、環Aがフェニルまたはナフチルである場合、R²、R³およびR⁴の少なくとも1つが電子

61

用される。R⁷がメチル、R⁸がカルボキシメチルまたはエトキシカルボニルメチルおよびArが4-クロロフェニルである場合、該化合物がコレステロール生合成の阻害剤として、“バイオケミストリー(Biochemistry)”1984年、第3巻、第1998ページ以下参照に記載されている。

一般式：



の種々のアシルアニリドは抗アンドロゲンとして公知である。式中R⁷およびR⁸が双方ともメチルであり、Arが4-ニトロ-3-トリフルオロフェニルである化合物はヒドロキシフルタミド(hydroxy-flutamide)として公知であり、市販の抗アンドロゲンフルタミド(FLUTAMIDE)の活性代謝物質であると考えられている。抗アンドロゲン活性を有する他のアシルアニリドはヨーロッパ特許第2309号、同第2892

62

求引性置換基であるという条件で、各々6までの炭素原子を有するハロゲン、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチルおよびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、水素または各々6までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていてよく、各々水素または6までの炭素原子を有するハロゲンまたはアルキルであり；

R⁷は各々6までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲンアルキルであり；

R⁸は式-Y-Q-R⁹

〔式中Yは6までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；Qは-O-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

R⁹は6までの炭素原子のアルキルであり、これはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒ

ドロキシイミノ、シアニド、ウレイドおよびカルバモイル；

各々6までの炭素原子を有する、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲンアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリルカルボニル；

および2～4の炭素原子を有するアルキレンジ

(5)

イクリルチオ、スルフィニルまたはスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノまたはヘテロサイクリルカルボニル置換基の通したものは、たとえば酸素、窒素および硫黄から選択されたヘテロ原子1個、2または3個を有する5-または6-員の飽和または不飽和複素環であり、該複素環は単環であるか、1つまたは2つのベンゾ環または前記の他の複素環式環に結合し、該複素環は非置換であるか、前記の置換基 R^2 、 R^5 および R^4 を有し、 R^7 中の置換基である場合はまたヒドロキシ、メルカプトまたはアミノ置換基1種または数種を有してよい。

複素環が有利にピリジル、キノリルまたはチエニルである場合、環Aは非置換であるか、ハロゲンまたはシアノ置換基1個または2個またはニトロ置換基1個を有する。

R^9 がヘテロサイクリルを含有する置換基を有するアルキルである場合、ヘテロサイクリル基は有利にフリル、チエニル、ピリジル、キノリル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾーリル、

オキシ、その環双方の酸素原子は R^9 の同じ炭素原子に結合している；

から選択された置換基1種または数種を有する)の化合物が提供される。

Xがエチニレンでない、本発明の化合物がオレフィンまたはシクロアルキル結合-X-についての種々の置換基の配置に依存して2つの幾何異性体形で存在してよく、また本発明の化合物が不斉炭素原子、つまり置換基 R^7 、 R^8 および-OR¹を有する炭素原子少なくとも1つを有し、従つてラセミ形および光学活性形で存在できることが見出される。本発明は抗アンドロゲン活性を有する化合物の幾何異性体をラセミ形または光学活性形を包含し、どのようにしてラセミ化合物をその光学活性形に分解するかおよびどのようにしてこれらの形の各々に存在する抗アンドロゲン活性が決定されるかは一般に公知の方法である。

ヘテロサイクリルである場合の環Aの通したものはまたは R^9 中のヘテロサイクリル、ヘテロサ

(6)

イミダゾーリル、トリアゾーリル、プリニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ピラゾロピリミジニルまたはアクリジニルであり、これは非置換であるか各々6までの炭素原子を有するハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メルカプトおよびアミノおよびアルキルおよびアルコキシから選択された置換基1種または数種を有する。

アルキルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 の通したものは、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルまたはn-ヘキシルである。

アルカノイルである場合の R^1 の通したものはまたは R^9 がアルカノイルにより置換されたアルキルである場合の R^9 中のアルカノイル置換基の通したものは、たとえばホルミル、アセチルまたはプロピオニルである。

アロイルである場合の R^1 の通したものはまたは R^9 がアロイルにより置換されたアルキルである場合の R^9 中のアロイル置換基の通したものは、

たとえばベンゾイル、p-フルオロベンゾイルまたはp-トルオイルである。

ハロゲンである場合の R^2 , R^3 , R^4 , R^5 または R^6 の通したものは R^7 または R^9 中のハロゲン置換基の通したものは、たとえばフルオロ、クロロまたはブロモである。

アルコキシである場合の R^2 , R^3 または R^4 の通したものは R^9 がアルコキシによりアルキル置換されている場合の R^9 中のアルコキシ置換基の通したものは、たとえばメトキシまたはエトキシである。

アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルである場合の R^2 , R^3 または R^4 の通したものは R^9 がアルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルによりアルキル置換されている、 R^9 中のアルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルの通したものは、たとえばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロ

(4)

ピルアミノ、エチルアミノ、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メトキシイミノ、クロロアセチルまたはメトキシエトキシである。

R^9 が次のような置換基を有するアルキルである場合、 R^9 中のアリアル、アリアルオキシ、アリアルチオ、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニルまたはアリアルオキシイミノ置換基の通したものは、たとえばフェニル、ナフチル、トルイル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、ニトロフェニル、メチルチオフェニル、メチルスルホニルフェニル、カルバモイルフェニル、アセトアミドフェニルまたはジメチルアミノフェニル、または相当するフェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェノキシイミノまたは置換フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニルまたはフェノキシイミノである。

本発明の通した化合物は前記の式を有し、式中Xはトランス-配置で $-CR^5=CR^6-$ であり、

(4)

ピルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルホニルまたは*n*-プロピルスルホニルである。

ジアルキルアミノである場合の R^2 , R^3 または R^4 の通したものは R^9 がジアルキルアミノにより置換されているアルキルである場合、 R^9 中のジアルキルアミノ置換基の通したものは、たとえばジメチルアミノまたはジエチルアミノである。

ハロゲンアルキルである場合の R^7 の通したものは、たとえば、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、クロロメチルまたはジクロロメチルである。

R^9 が次のような置換基を有するアルキルである場合、 R^9 中のアルカノイルアミノ、アルキルスルホンアミド、アルキルアミノ、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、ハロゲンアルカノイルまたはアルコキシアルコキシ置換基の通したものは、たとえばアセトアミド、メチルスルホンアミド、メ

(4)

環Aはフェニルであり、 R^2 , R^3 および R^4 の1種または2種(同じかまたは異なる)はフルオロ、クロロ、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、他の R^2 , R^3 および R^4 は水素であり、 R^1 , R^5 および R^6 は全て水素であり、 R^7 はトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、クロロメチルまたはジクロロメチルであり；

Qは $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、Yは $-CH_2-$ および R^9 は主鎖の炭素原子を有する直鎖アルキルであり、これはクロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセチル、アセトアミド、ウレイド、ジメチルアミノ、ジメチルカルバモイル、フェニル、フルオロフェニル、メチルチオフェニル、メチルスルホニルフェニル、ナフチル、メトキシフェノキシ、フェニルチオ、メチルチオフェニルチオ、メチルスルホニルフェニルチオ、ベンゾイル、チノイル、フリル、ピリジル、ピラジニル、メ

チルチアゾールルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルから選択された置換基1種または2種を有するか；このような置換基1種およびまた、末端炭素原子に3つのフッ素置換基を有するか；エチレンジオキシまたはトリメチレン1, 3-ジオキシ-置換基を有するか；末端炭素原子に3つのフッ素置換基を有する。

本発明の殊に通じた化合物は、環Aが3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-シアノフェニル、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルまたは4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルおよびR⁷がトリフルオロメチルである、前記の最終段で定義されたようなものである。

本発明の固有の化合物は以下で例に記載されている。

これらの中で、抗アンドロゲン活性の高いレベルの能力により適した化合物は次のものである：

1-(3-メトキシプロピルチオ)-、1-

(43)

ル)チアルチオ]-、1-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルチオ)-、1-(3-p-フルオロフェニル-3-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-(3-ヒドロキシ-3-p-メチルチオフェニルプロピルチオ)-、1-(3-ヒドロキシ-3-p-メチルスルホニルフェニルプロピルチオ)-および1-(3-ヒドロキシ-3-p-メトキシフェニルプロピルチオ)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-トリフルオロメチルプト-トランス-3-エン-2-オール；

1-(2-カルバモイルエチルチオ)-、1-(p-メチル-スルホニルベンジルチオ)-および1-(3-メトキシプロピルチオ)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-2-トリフルオロメチルプト-トランス-3-エン-2-オール；および

1-(3-メチルスルホニルプロピルスルホニル)-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-トリフルオロメチルプト-トランス-3-

(44)

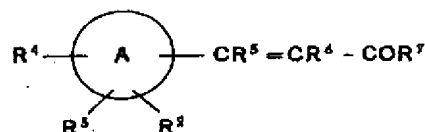
(3-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-[3, 3-(トリメチレン-1, 3-ジオキシ)-プロピルチオ]-、1-(2-フリルメチルチオ)-、1-(3-オキシプロピルチオ)-、1-(3, 3-エチレンジオキシプロピルチオ)-、1-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2, 3-ジメトキシプロピルチオ)-、1-ベンジルチオ-、1-(3-フェニルプロピルチオ)-、1-m-フルオロベンジルチオ-、1-p-フルオロベンジルチオ-、1-(3-p-メトキシフェニルプロピルチオ)-、1-(2-カルバモイルエチルチオ)-、1-(2-N, N-ジメチルカルバモイル-エチルチオ)-、1-(ピリド-3-イルメチルチオ)-、1-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルチオ)-、1-(3-フェノキシプロピルチオ)-、1-(4-オキシ-4-フェニルプロピルチオ)-、1-[4-オキシ-4-(チエン-2-イ

(45)

エン-2-オール。

本発明の化合物は化学的に類縁の化合物の製造のために適した公知の化学的方法により製造してよい。

R¹がヒドロキシであり、Xが-CR⁵=CR⁶-である、本発明のアルケンの1製法は、式：

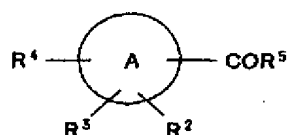


[式中A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶およびR⁷は前記のものを表わす]の化合物を式R⁸-M、式中R⁸は前記のものを表わし、Mは金属の基を表わす、の有機金属化合物と反応させることから成る。

Mはたとえばリチウムであつてよく、反応は有利に不活性希釈剤または溶剤、たとえばテトラヒドロフラン中、減圧で、たとえば-70℃~-80℃で行なり。

前記反応の出発物質は、式：

(46)

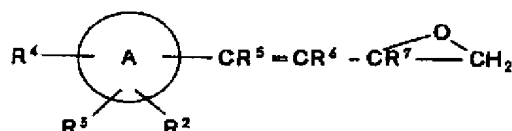


〔式中A, R², R³, R⁴およびR⁵は前記のものを表わす〕のアルデヒドまたはケトン、式：

$$R^4CH_2COR^7 \text{ または } (Ph)_3P=CR^4COR^7 \text{ または } (EtO)_2POCH(R^4)C(=O)R^7$$

〔式中R⁴およびR⁷は前記のものを表わす〕の化合物と反応させることにより得られる。

R¹がヒドロキシ、Xが $-CR^5=CR^6-$ およびYが $-CH_2-$ である本発明のアルケンの製造のための二着択一的方法是、式：

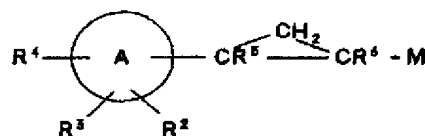


〔式中A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶およびR⁷は前記のものを表わす〕のエポキシドを式R⁹-Q-H、式中R⁹およびQは前記のものを表わす、の化合

(47)

の化合物(その製法は前述されている)を、塩基、たとえばブチルリチウムまたは、相転移条件下にアルカリ金属水酸化物の存在で、トリメチルスルホキシウムヨードと反応させるとにより得られる。

Xが $-CR^5\overset{CH_2}{\curvearrowright}CHR^6$ である、本発明のシクロアルケン誘導体の製法は、式：



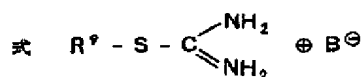
〔式中A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶およびMは前記のものを表わす〕の化合物を、式R⁷COR⁸(式中R⁷およびR⁸は前記のものを表わす)の化合物と反応させることから成る。

この反応は低い温度で、不活性希釈剤または溶剤中で行なつてよい。Mは有利にリチウムである。

式中Xが $-C\equiv C-$ である、本発明のアルキン

(48)

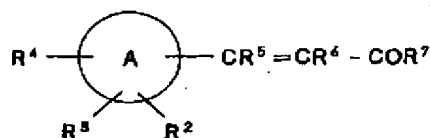
物またはQが $-S-$ である場合、



〔式中B[⊖]は陰イオン、たとえばクロリド、ブロミドまたはトシレートイオンである〕の化合物と反応させることにより得られる。

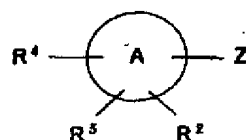
前記の反応は、Qが $-S-$ であるか、 $-H$ 原子がさもなくば反応性である、本発明のアルケンの製造のために殊に好適である。反応は有利に室温で不活性希釈剤または溶剤、たとえばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中、またはイソチオウロニウム塩が使用される場合、テトラヒドロフラン中、水性塩基、たとえば水酸化ナトリウム溶液の存在で行なり。

エポキシド出発物質は式：



(49)

の製法は、式：



〔式中A, R¹, R², R³およびR⁴は前記のものを表わし、Zは置換可能な基である〕の化合物を、式 $HC\equiv C-CR^7R^8OR^1$

(式中R¹, R⁷およびR⁸は前記のものを表わす)の化合物と反応させることから成る。

Zの適したものは、たとえばヨード基である。Xが $-C\equiv C-$ である本発明の化合物はXが $-CH=CH-$ である、本発明の相当する化合物に還元されてよい。還元の通常の様式が選択されてよく、そこでシス-あるいはトランス-アルケンが得られる。

R⁹が異なるものを表わす、本発明の化合物の種々の転換が可能である。このようにして、たとえば

(i) R⁹がアミノ置換基を有する化合物をアシル

化して、 R^9 がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する相当する化合物を得る；

(ii) R^9 がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物は、 R^9 がヒドロキシアルキルである、相当する化合物に還元されてよい。

R^1 がアルキルである本発明の化合物は、 R^1 が水素である、相当する化合物のアルキル化により製造してよい。

R^1 がアルカノイルまたはアロイルである本発明の化合物は、 R^1 が水素である、相当する化合物のアシル化により製造されてよい。

R^2 、 R^3 、 R^4 の1種または数種および R^9 中の置換基1つがアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、 R^9 中の置換基1つがアリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるか、 Q が $-SO-$ または $-SO_2-$ である本発明の化合物は、各々、 R^2 、 R^3 、 R^4 の1種または数種および R^9 中の置換基

53

哺乳動物における、悪性または良性の前立腺疾患またはにきび、多毛性早熟症または脂漏のような、アンドロゲン依存性疾患群の治療で使用されてよい。それはまた家畜での排卵の改良のためにも使用される。

ラットで抗アンドロゲン活性を示す、本発明の化合物の配量で、毒性の徴候は見られない。

本発明の化合物は、薬学的に認容性の希釈剤または担体との組合せで化合物を含む、医薬または獣医学的組成物の形で温血動物に投与されてよい。

組成物は、錠剤、カプセル、水性または油性溶液または懸濁液またはエマルジョンとして、経口適用のために適した形であつてよい。それは腸管外投与のために適した散菌溶液または懸濁液の形または外用加薬のための軟膏またはローションの形または坐薬の形であつてよい。

組成物はその上に、抗エストロゲン、たとえばタモキシフェン；アロマターゼ阻害剤、たとえばテストラクトンまたはアミノグルタチン；

がアルキルチオ、アリールチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、 Q が $-S-$ である、相当する化合物の酸化により製造する。使用される酸化剤および条件は、スルフィニルまたはスルホニル化合物が得られるかどうかにより決定される。このようにして、メタノール溶液中、過ヨウ素酸ナトリウムを用いる、室温または室温より下の温度での酸化は一般に、チオ化合物を相当するスルフィニル化合物に転換し；および酢酸溶液中過酸化水素を用いるか、水溶液中過硫酸塩を用いる、室温または室温より上の温度での酸化は一般にチオ化合物を相当するスルホニル化合物に転換するが、とはいえこの反応は時々スルフィニル段階で中止する。

前述のように、本発明の化合物は、テストステロンプロピオネートで同時に処理された場合、去勢された雄のラットの精のりの重量を減少する能力により示されるような抗アンドロゲン特性を有する。

本発明の化合物は従つて、ヒトを含む温血腎

54

プロゲステン、たとえばメドロキシプロゲステロンアセテート；ゴナドトロフィン分泌阻害剤、たとえばダナゾール；LH-RH類似体、たとえばブセレリン；細胞障害性剤、たとえばシクロホスファミド；抗生物質、たとえばペニシリンまたはオキシテトラサイクリン；および抗炎症剤、たとえば、殊に外用のためのフルオシノロンアセトニドから選択された薬剤1種または数種を含有してよい。

本発明の化合物は通常体重 kg に対し0.1 mg ～125 mg の配量で温血動物に投与される。

本発明を次の実施例につき詳述するが、これに限定されるものではない。



実施例

例 1

テトラヒドロフラン (5 ml) 中の 4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 2-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロト-トランス-3-エン (0.3 g) の溶液をテトラヒドロフラン (25 ml) 中の 2-メチルチオエタニチオール (0.2 g) および水素化ナトリウム (0.08 g の鉱油中の 50% 水溶液) の攪拌混合物に滴加し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、その後水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発乾燥した。残渣をシリカゲルカラム上、溶離剤として石油エーテル (沸点 60~80℃) および塩化メチレンの 3:2 v/v 混合物を用いるクロマトグラフィーにより精製した。このようにして油状物として 4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(2-メチルチオエチル)チオ-2-トリフルオロメチルプロト-トランス-3-エン-

59

ル)プロト-トランス-3-エン-2-オン、融点 81℃ が得られた。

n-ブチルリチウム (11.6 ml、ヘキサン中の 1.6 モル溶液) を、-10℃ に冷却されたテトラヒドロフラン (200 ml) 中のトリメチルスルホニウムヨード (4.1 g) の攪拌懸濁液に添加し、混合物をこの温度で 2 時間攪拌し、その後テトラヒドロフラン (100 ml) 中の 4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロト-トランス-3-エン-2-オン (2.0 g) の攪拌溶液に添加した。混合物を 90 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (75 ml) を添加し、混合物を水および酢酸エチルに分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出し、結合された酢酸エチル溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発乾燥した。残渣をシリカゲルカラム上、溶離剤として石油エーテル (沸点 60~80℃) および塩化メチレンの 4:1 v/v 混合物を用いるクロマ-

59

2-オールが得られた。融点 84℃。

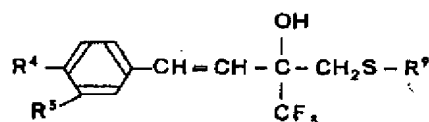
出発物質として使用されるエポキシブテンは次のようにして得られた:

エタノール (50 ml) 中の 3, 4-ジクロロベンズアルデヒド (1.0 g) の溶液およびその後 1, 1, 1-トリフルオロアセトン (6.5 ml) の溶液をエタノール (100 ml) 中の新たに粉碎された水酸化リチウム-水和物 (1.0 g) の攪拌懸濁液に連続的に添加し、トリフルオロアセトンを反応混合物の表面下への注入により添加し、混合物を 1 時間攪拌し、その後水 (600 ml) に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水性 2N-塩化水素酸およびその後飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発乾燥した。残渣をシリカゲルカラム上、溶離剤として石油エーテル (沸点 60~80℃) および塩化メチレンの 7:3 v/v 混合物を用いるクロマトグラフィーにより精製した。このようにして 1,1,1-トリフルオロ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-オールが得られた。

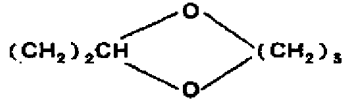
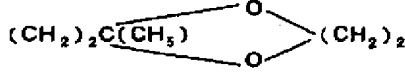
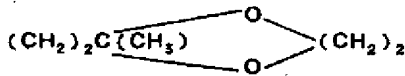
60

トグラフィーにより精製した。このようにして油状物として 4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 2-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロト-トランス-3-エンが得られた。

前記の方法を、適したチオールおよび前記のようにまたはアングバンデ ヒエミー (Angewandte Chemie) (International Edition-V), 1973 年、第 12 巻、第 843 ページに記載された一般的方法により、適したブチノンから製造された、適したエポキシドを用いて繰り返した。このようにして次表の化合物が得られた:



60

R ³	R ⁴	R ⁹	融点 (°C)	注
α	α	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	(油状物)	
CF ₃	CN	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃	(油状物)	
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ OH	112-113	
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ OH	(油状物)	1
α	α	CH ₂ CHOHCF ₃	(油状物)	
CF ₃	CN	CH ₂ CHOHCF ₃	(油状物)	1
α	α	CH ₂ CHOHCH ₃	(油状物)	
CF ₃	CN	CH ₂ CHOHCH ₃	(油状物)	1
CF ₃	CN		(油状物)	1
α	α		(油状物)	
CF ₃	CN		(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ COCH ₃	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ COCH ₃	(油状物)	
α	α	(CH ₂) ₂ CONH ₂	76	
α	CN	(CH ₂) ₂ CONH ₂	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CONH ₂	(油状物)	1
α	CN	(CH ₂) ₂ OCH ₃	54-55	1
α	α	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	(油状物)	
α	CN	(CH ₂) ₂ SCH ₃	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₃ SCH ₃	(油状物)	
α	CN	(CH ₂) ₃ SCH ₃	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ SCH ₃	(油状物)	1
α	CN	(CH ₂) ₂ NHCOCH ₃	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ NHCONH ₂	118-130	
α	α	CH ₂ C ₄ H ₉	(油状物)	

R ³	R ⁴	R ⁷	融点 (°C)	注
CF ₃	CN	CH ₂ C ₆ H ₅	80-84	
α	α	(CH ₂) ₂ -4-フルオロフェニル	(油状物)	
α	α	CH ₂ -1-ナフチル	(油状物)	
α	α	CH ₂ -2-フリル	(油状物)	
CF ₃	CN	CH ₂ -2-フリル	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ NH ₂	137-138	
α	α	(CH ₂) ₂ -2-ピラジニル	(油状物)	
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -2-ピラジニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ O-4-メトキシフェニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) ₂	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	58-60	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -4-メチルチオフェニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ -2-ピリジニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -2-ピリジニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ -(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ CHOHC ₆ H ₅	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ CHOH-4-メチル-スルホニルフェニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ CHOH-3-ピリジニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	$ \begin{array}{c} \text{4-フルオロフェニル} \\ \\ (\text{CH}_2)_2\text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array} (\text{CH}_2)_2 \end{array} $	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CO-4-フルオロフェニル	(油状物)	2

注1 プチノン出発物質は、テトラヒドロ
レタース (Tetrahedron Letters) (1983年)
第4229ページに記載された方法により、適し
たアルデヒドのジエチル3,3,3-トリフル
オロ-2-メチルイミノプロピルホスホネート
との反応により得られた。4-(4-シアノ-
3-トリフルオロメチルフエニル)-1,1,1-
トリフルオロプロト-3-エン-2-オンは
119~121℃の融点を有し、4-(3-クロロ
-4-シアノフェニル)-1,1,1-トリフル
オロプロト-3-エン-2-オンは102~104
℃の融点を有する。

注2 前記の化合物の酸加水分解により製造。
例2

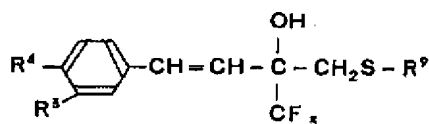
水(0.5 ml)中の水酸化ナトリウム(0.08
g)の溶液を、アルゴン雰囲気下に室温で保た
れた、テトラヒドロフラン中の3-ヒドロキシ
-3-フェニルプロピルイソチオウロニウムク
ロリド(0.18g)の撹拌懸濁液に添加し、混
合物を15分間撹拌した。テトラヒドロフラン

(2 ml)中の4-(4-シアノ-3-トリフル
オロメチルフエニル)-1,2-エポキシ-2
-トリフルオロメチルプロト-トランス-3-エ
ン(0.205g)の溶液を添加し、混合物を室温
で20時間撹拌し、酢酸エチル(20 ml)で希
釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液(15 ml)で
洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾
燥し、蒸発乾燥し、残渣をシリカゲル(Merk
9385)カラム上、溶離剤として石油エーテル
(沸点60~80℃)および酢酸エチル2:1
v/v混合物を用いるフラッシュクロマトグラフ
イーにより精製した。このようにして油状物と
して、4-(4-シアノ-3-トリフルオロメ
チルフエニル)-1-(3-ヒドロキシ-3-
フェニルプロピル)チオ-2-トリフルオロメ
チルプロト-トランス-3-エン-2-オールが
得られた。

前記の方法を出発物質として適した塩化イソ
チオウロニウム(または表中、*では臭化イソ
チオウロニウムまたは**ではイソチオウロニウ

61

ムトシレート)および適したエポキシドを用い
て繰り返し、このようにして次表の化合物が得
られた:



63

R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (℃)
α	α	(CH ₂) ₅ CF ₃	(油状物)
α	CN	(CH ₂) ₅ CF ₃	(油状物)
α	α	(CH ₂) ₂ OCH ₃	(油状物)
α	α	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
CF ₃	F	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
α	CN	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
α	CN	(CH ₂) ₄ OCH ₃	(油状物)
α	CN	(CH ₂) ₅ OC ₂ H ₅	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₅ OC ₂ H ₅	(油状物)
α	α	(CH ₂) ₂ CN	(油状物)
α	α	(CH ₂) ₅ CN	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	(油状物)*
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -3-メチルチオフェニル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -3-メチルスルホニルフェニル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -4-メチルスルホニルフェニル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -4-フルオロフェニル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -3-トリジル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -4-トリジル	133-134
CF ₃	CN	CH ₂ -(2-メチルチアゾール-4-イル)	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ CH(OCH ₃)CH ₂ OCH ₃	(油状物)**
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ CHOH-4-フルオロフェニル	82-86
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ O-4-メチルスルホニルフェニル	(油状物)*
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ SC ₆ H ₅	59-62
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ S-3-メチルスルホニルフェニル	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₅ SC ₆ H ₅	(油状物)

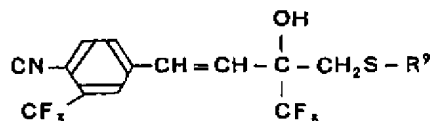
例 3

2N-水酸化ナトリウム水溶液(0.75ml)をアルゴン雰囲気下に室温で保たれた、テトラヒドロフラン中の3-ヒドロキシ-3-p-メトキシフェニルプロピルイソチオクロニウムプロミド(0.236g)および4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロトランス-3-エン(0.205g)の攪拌懸濁液に添加し、混合物を室温で20時間攪拌し、その後飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)に注いだ。混合物をジエチルエーテル(各々25ml)で3回抽出し、結合した抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液(25ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾燥した。

混合物をシリカゲル(Merck 9385)カラム上、溶離剤として塩化メチレンおよび酢酸エテルの40:1 v/v混合物を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。このようにして油状物として、4-(4-シアノ-3-

トリフルオロメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-3-p-メトキシフェニルプロピル)チオ-2-トリフルオロメチルプロトランス-3-エン-2-オールが得られた。

前記の方法を出発物質として適した臭化イソチオクロニウム(または表中*では塩化イソチオクロニウム)および適したエポキシドを用いて繰り返し、このようにして次表に記載された化合物が得られた。



69

69

R ⁹	融点(℃)
(CH ₂) ₃ OH	(油状物)
(CH ₂) ₃ COCH ₃	(油状物)*
(CH ₂) ₃ COC ₆ H ₅	67-70
(CH ₂) ₃ CO-2-チエニル	(油状物)*
CH ₂ -3-フルオロフェニル	85-86
(CH ₂) ₃ -4-メチルチオフェニル	(油状物)*
(CH ₂) ₃ -4-メチルスルホニルフェニル	(油状物)*
(CH ₂) ₃ -4-メトキシフェニル	(油状物)
(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	66-69
(CH ₂) ₂ OC ₆ H ₅	63-65
(CH ₂) ₃ OC ₆ H ₅	63-65
(CH ₂) ₃ O-4-メチルチオフェニル	(油状物)*
(CH ₂) ₂ CHOH-4-メチルチオフェニル	(油状物)
(CH ₂) ₂ CHOH-4-メチルスルホニルフェニル	(油状物)
(CH ₂) ₃ CHOHC ₆ H ₅	(油状物)
CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅ (トランス-)	130-132

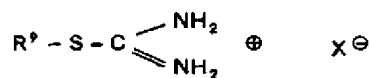
67

-288-

69

また同様の方法により、出発物質として4-メチルスルホニルベンジルイソチオクロニウムプロミドを用いて、4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1-(4-メチルスルホニルベンジル)チオ-2-トリフルオロメチルプロトランス-3-エン-2-オールが得られた。

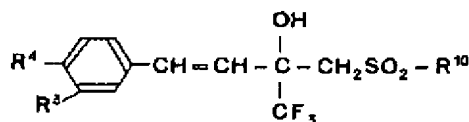
例2および3で出発物質として使用されるイソチオクロニウム塩は、チオ尿素および適したハロゲン化アルキルまたはアルキルトシレートから常法により製造された。これらは新規であり、次表に挙げられた融点により特徴づけられる：



R ⁹	X ^e	融点(℃)
(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	Br	118-119
CH ₂ -3-メチルスルホニルエニル	α	199-202
CH ₂ -(2-メチルチオプロパ-4-イル)	α	168-170
CH ₂ CH(OCH ₃)CH ₂ OCH ₃	トシレート	105-106
(CH ₂) ₂ O-4-メチルスルホニルエニル	Br	165-167
(CH ₂) ₃ COCH ₃	α	139-142
(CH ₂) ₃ CO-2-チエニル	α	112-114
(CH ₂) ₃ -4-メチルチオプロエニル	α	118-121
(CH ₂) ₃ -4-メチルスルホニルエニル	α	161-166
(CH ₂) ₃ O-4-メチルチオプロエニル	α	123-126
(CH ₂) ₂ CHOH-4-メチルチオプロエニル	Br	188

69

れた適したチオ化合物を用いて、前記方法を繰り返して、このようにして次表に挙げられたような化合物が得られた：



70

例 4

水(10 ml)中のペルオキシ-硫酸カリウム(1.0 g)の溶液をメタノール(10 ml)中の4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(2-メチルチオエチル)チオ]-2-トリフルオロメチルプロト-トランス-3-エン-2-オール(例1; 0.1 g)の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で16時間攪拌し、水(20 ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発乾燥し、残渣をシリカゲルカラム上溶離剤として石油エーテル(沸点60~80℃)および酢酸エチルの1:1 v/v混合物を用いるクロマトグラフィーにより精製した。このようにして4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(2-メチルスルホニルエチル)スルホニル]-2-トリフルオロメチルプロト-トランス-3-エン-2-オールが得られた。融点187℃。

出発物質として前記例1または例3に記載さ

71

R ¹⁰	R ⁴	R ⁵	融点(℃)
(CH ₂) ₂ OCH ₃	α	α	(油状物)
(CH ₂) ₃ OCH ₃	α	α	(油状物)
(CH ₂) ₃ OCH ₃	CN	CF ₃	(油状物)
(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₃	α	α	130
(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₃	CN	α	90(α)
(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₃	CN	CF ₃	140
CH ₂ C ₆ H ₅	α	α	(油状物)
(CH ₂) ₂ -4-フルオロプロエニル	α	α	(油状物)
(CH ₂) ₂ -4-メチルスルホニルエニル	CN	CF ₃	(油状物)
(CH ₂) ₂ SO ₂ C ₆ H ₅	CN	CF ₃	155-185
(CH ₂) ₂ SO ₂ -3-メチルスルホニルエニル	CN	CF ₃	72-74

72

例5

n-ブチル-リチウム(1.2 ml、ヘキサン中の1.6モル溶液)を-78℃でアルゴン雰囲気下に保たれた、テトラヒドロフラン(100 ml)中の(2-メトキシエトキシ)メトキシメチルトリ-n-ブチルスタンナン〔0.734 g、ジエナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(Journal of the American Chemical Society) 1976年、100、1483に記載されたのと同様の方法により製造〕の攪拌溶液に滴加した。混合物を-78℃で13分間攪拌し、テトラヒドロフラン(10 ml)中の1-(3,4-ジクロロフェニル)-4,4,4-トリフルオロブト-1-エン-3-オン(0.44 g)の溶液を滴加し、混合物を-78℃で2時間攪拌した。水(1 ml)を添加し、混合物が室温に加熱するのを許し、ジエナルエーテル(20 ml)を添加した。混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾燥した。残渣をシリカゲル

(Merck 9385)カラム上、溶離剤として酢酸エチルおよび石油エーテルの1:1 v/v混合物(沸点60~80℃)を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。このようにして油状物として1-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-メトキシエトキシ)-メトキシ-3-トリフルオロメチルブト-1-エン-3-オールが得られた。

代理人 弁理士 矢野 敏 雄

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴

識別記号

序内整理番号

A 61 K	31/135	
	31/165	7330-4C
	31/275	7330-4C
	31/33	7330-4C
	31/34	
	31/44	
	31/495	
C 07 C	43/17	7419-4H
	43/178	7419-4H
	49/163	7188-4H
	49/175	7188-4H
	69/025	6556-4H
	69/767	7055-4H
	79/16	6785-4H
	93/04	7162-4H
	103/175	8519-4H
	103/32	8519-4H
	121/34	7451-4H
	121/75	7451-4H
	127/15	6785-4H
	129/08	6785-4H
	143/72	7188-4H
	147/02	7188-4H
	147/06	7188-4H
	147/14	7188-4H
	149/273	7188-4H
	149/36	7188-4H
C 07 D	213/32	7138-4C
	213/34	7138-4C
	241/12	7166-4C
	307/38	6640-4C
	317/18	7822-4C
	319/08	7822-4C
	333/18	7822-4C